

Artículos de revisión

Breviario de la Alteración Imune por el Sars-Cov-2 (COVID-19)

Vargas Hernández Joel Alberto,² Mendieta Zerón Hugo,² Hinojosa Juárez Araceli Consuelo.^{1,2}

Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Coordinación de Regulación Sanitaria.¹
Universidad Autónoma del Estado de México.²

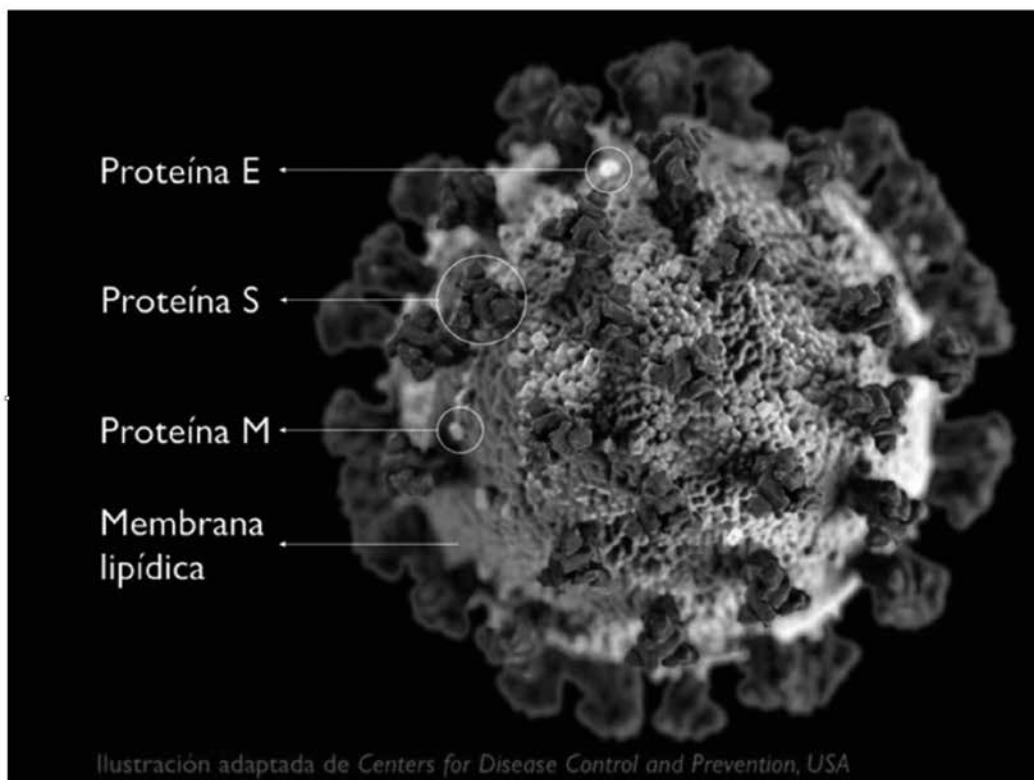


Ilustración Creada por el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)
Fuente: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/7-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos_15353

Agente Etiología

Los coronavirus se clasifican en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales hasta el momento se sabe que los coronavirus de tipo alfa y beta infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde el resfriado común hasta afecciones más graves, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que causó miles de muertes en 2002. Cuatro de los HCoV (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1) son endémicos en todo el mundo y representan del 10 al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos.^{1,2}

La familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae, género Betacoronavirus, subgénero Sabecovirus, especie Coronavirus comúnmente conocido como coronavirus, es una de las dos

subfamilias de la familia Coronaviridae que incluyen genogrupos filogenéticamente similares de virus ARN monocatenario con una nucleocápside helicoidal y puntas en forma de corona en la superficie del virus de donde esta familia de virus adquiere su nombre.³

Hasta la fecha se han registrado treinta y nueve especies de coronavirus. Varias especies son de reciente investigación, ya que no habían sido identificadas previamente en humanos y sobre ellas existe poca información sobre la transmisión, gravedad e impacto clínico.⁴





Existen 4 géneros de coronavirus:

1. Alfacoronavirus: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 1 (CoV-1) con 12 subgéneros y 17 especies.
2. Betacoronavirus: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 2 (CoV-2) con 5 subgéneros y 11 especies.
3. Deltacoronavirus: con 4 subgéneros y 7 especies.
4. Gammacoronavirus: con 2 subgéneros y 2 especies

Los géneros Alfacoronavirus y Betacoronavirus tienen a murciélagos como huésped y el género Gammacoronavirus incluye todos los coronavirus aviares identificados.^{5,6}

Algunos coronavirus solo afectan a los animales, pero otros también pueden afectar a los humanos, originando desde un resfriado común, hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o el síndrome respiratorio de oriente medio. En algunos casos puede existir transmisión zoonótica (desde los animales a los seres humanos), como fue el caso del SARS-CoV (Síndrome agudo de distrés respiratorio) que se transmitió de la civeta al ser humano; o del MERS-CoV (Síndrome respiratorio de Oriente Medio) que se transmitió del dromedario al ser humano. Varias de las enfermedades que han afectado a los seres humanos tienen un origen animal. De acuerdo con el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), el 60% de las enfermedades infecciosas en humanos y el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes son transmitidas por los animales. Los murciélagos son portadores y responsables de numerosas enfermedades potencialmente reemergentes y ahora nuevas para el hombre y animales, los paramixovirus tienen su origen en los quirópteros y son responsables de numerosas infecciones respiratorias, síndrome respiratorio agudo severo, gripe aviaria H5N1, virus marburgo, ébola, el zika y el coronavirus COVID-19, muchas de estas transmisiones posiblemente motivado por la actividad humana.^{7,8,9}

Ecología del coronavirus

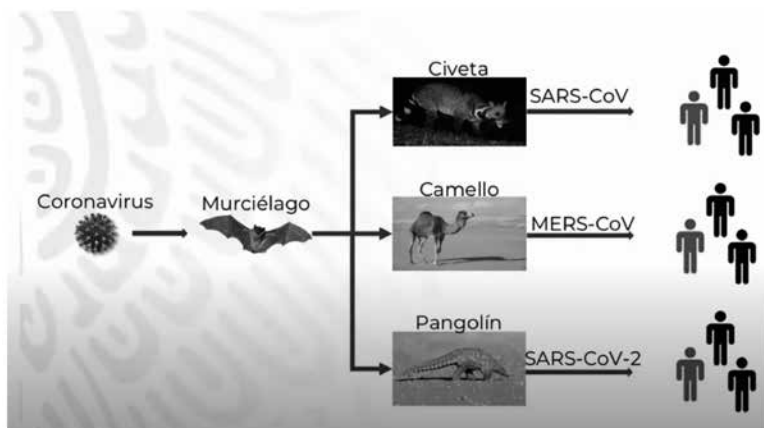
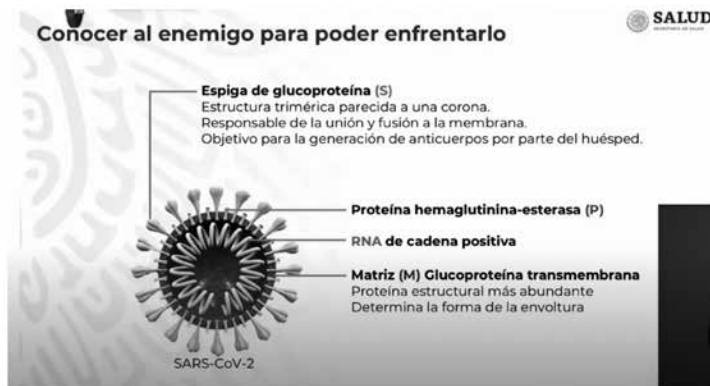


Imagen que representa la transmisión del coronavirus al humano. Fuente: Dr. Jorge Alcocer Varela. Secretario de Salud. Información de la conferencia de prensa diaria, 29 de abril de 2020.

El virión por microscopía electrónica presenta estructuras organizadas por proyecciones constituidas por trímeros de la glicoproteína viral S (Spike), además de otras proyecciones cortas formadas por dímeros de las proteínas HE (Hemaglutinina-Esterasa). En la envoltura viral se encuentra la glicoproteína de Membrana (M) más abundante que la proteína de Envoltura E, de menor tamaño altamente hidrofóbica y que se encuentra en una proporción menor que las demás. Las proteínas virales de los coronavirus se encuentran embebidas en una membrana lipídica que se forma de la célula infectada. La Nucleoproteína (N), se une al ARN viral en una estructura helicoidal similar a una cuerda con cuentas, protegiendo así al ARN de su degradación.^{10,11,12}



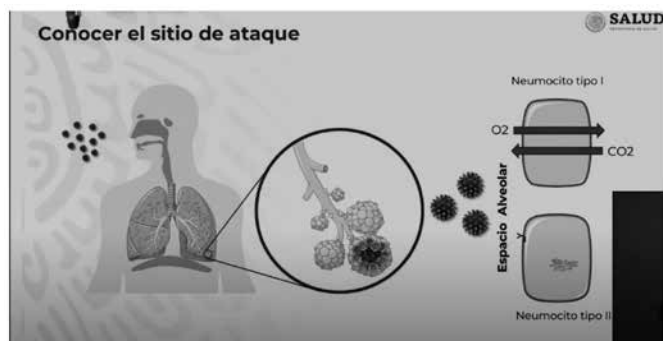
La imagen No.2. representa la estructura del SARS-CoV-2 imagen. Fuente: Dr. Jorge Alcocer Varela. Secretario de Salud. Información conferencia de prensa diaria, 29 de abril de 2020

En diciembre de 2019 se reportó la aparición del más reciente de los coronavirus que infectan humanos, el SARS-CoV-2, en Wuhan, China. Y al 19 de mayo, con más de 4 751,458 casos confirmados de la enfermedad Covid-19 en 167 países, con tasa de letalidad de 6.7% se convierte en una de las más importantes pandemias, estos números nos indican que SARS-Co-2 es muy eficaz en la transmisión entre humanos.^{13,14}

Probablemente estamos ante un ejemplo de evolución darwiniana. Si SARS-CoV-2 ya ha evolucionado hasta alcanzar una elevada eficiencia de transmisión entre humanos y una buena tasa de replicación en los pacientes, no tiene muchas razones para incrementar su letalidad.^{15,16}

Para entrar a las células del huésped e infectarlas, el SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que su predecesor el SARS-CoV. La proteína S del virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) presente en las células alveolares, neumocitos tipo II y en el endotelio capilar pulmonar al que por un proceso de endocitosis, ingresa a la célula, donde utiliza la maquinaria de replicación celular para sintetizar nuevas partículas virales e inducir una respuesta inflamatoria por parte del huésped. Los neumocitos tipo I se ocupan principalmente del intercambio gaseoso y al verse afectados son sustituidos por los neumocitos tipo II, los cuales tienen como principal función controlar el metabolismo y la secreción del surfactante pulmonar liberado por los alvéolos a través de exocitosis.¹⁷





La imagen representa el sitio de ataque del SARS-CoV-2. Fuente: Dr. Jorge Alcocer Varela. Secretario de Salud. Información conferencia de prensa diaria, 29 de abril de 2020.

sugerido como una de las posibles causas de sufrir un COVID-19 más grave.^{22,23}

Inmunopatología

La inmunopatogenia por SARS-CoV-2 aún no está del todo clara. La enfermedad por COVID-19 tiene un espectro clínico que puede ir desde pacientes asintomáticos (80%), presentar síntomas leves, como fiebre, dolor de cabeza, fatiga, tos seca, dolor de garganta. En algunos casos pueden llegar a presentar síntomas gastrointestinales (25%). En aquellos pacientes graves se ha correlacionado un aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-2, IL-7, GM-CSF), teniendo la posterior elevación exagerada de TNF- α , en los casos más severos. La Tormenta de citocinas también se observó durante la infección por SARS-CoV y por MERS-CoV, que es típica en un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica que puede ser producida por viremia, generando daño pulmonar, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), falla respiratoria, choque y muerte.²⁴

Recientemente se han reportado pacientes con coagulopatía, incluyendo esas alteraciones como Respuesta Inmune Trombótica asociada a COVID-19 (RITAC), incluso en casos raros se han detectado anticuerpos antifosfolípidos positivos. La respuesta inmunitaria es compleja y variada, dependiendo si el paciente tiene comorbilidades como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Obesidad, EPOC, Inmunosupresión, entre otros.^{25,26}

Respuesta inmune innata en la infección por SARS-CoV-2

En una respuesta inmune innata participan, en primera instancia, Neutrófilos, Macrófagos y las citocinas que se secretan. Durante la infección por SARS-CoV-2, la infección viral produce neutrofilia, por consiguiente, una linfopenia. También un aumento en IL-6 y Proteína C Reactiva. El nivel de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IP-10, MCP-1, MIP-1A) es directamente proporcional al grado de severidad del cuadro, en pacientes que necesitaron estar en Unidad de Cuidado Intensivos (UCI), se encontraron en niveles muy elevados, indicando un ambiente extremadamente proinflamatorio, siendo esto de muy mal pronóstico.^{27,28}

Durante la respuesta inmune contra virus, el IFN de tipo I es crucial para la inducción de la respuesta inmune adaptativa y el control de la replicación viral. Para que esta respuesta se efectúe, se necesita el reconocimiento de los PAMPs en forma de RNA viral, es reconocido por TLR3 y TLR7, activando la vía del NF- κ B con la ulterior liberación de mediadores proinflamatorios. El IFN tipo I activa directamente la vía JAK-STAT, activando la transcripción de genes relacionados con IFN y, de este modo, la producción de citocinas, quimiocinas, y demás componentes para la estimulación de la respuesta contra virus.²⁹

El examen patológico ha confirmado la participación de la hiperactivación inmune y el síndrome de dificultad respiratoria aguda en casos fatales de COVID-19, se han propuesto varios

Alternativamente, estos virus pueden fusionarse directamente con la membrana plasmática celular por un mecanismo dependiente de una proteasa celular que produce el corte proteolítico en la proteína S del virus y permite exponer el péptido de fusión.¹⁸

Aunque la inmunidad innata no es específica de un antígeno, es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas conservadas o pertenecientes a grandes grupos de microorganismos, denominados PAMP (pathogen-associated molecular patterns) (LPS, secuencias de ADN viral), activando así diferentes mecanismos de activación intracelular que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa que van a reclutar. También tiene la capacidad de reconocer señales endógenas de daño celular, llamados en conjunto DAMP (damage-associated molecular patterns). Los PAMP y DAMP son reconocidos por receptores que las células de inmunidad innata poseen de forma mayoritaria, aunque no exclusivamente, en su membrana plasmática y que de forma genética reciben el nombre de PRR (pattern recognition receptors), siendo los principales los receptores TLR (toll like receptor) y los NLR (nod like receptor). Los receptores tipo peaje (TLR) son útiles para ilustrar la forma como son detectados los microorganismos y envían señales al sistema inmunitario; se han detectado como mínimo 11 señalizaciones de ellos y cada uno es específico para cierta clase biológica de molécula. Los TLR se encuentran en la superficie y dentro de los endosomas de diversos tipos de células del hospedador.¹⁹

Al respecto las mujeres sufren en menor proporción que los varones un cuadro grave de Covid-19, ya que desde el punto de vista inmunológico, tiene una respuesta antiviral más potente TLR7, el cual puede reconocer Rna de cadena sencilla (ssRNA) procedente de virus como el VIH, virus de la estomatitis vesicular y virus influenza, el TLR7 es una molécula que reconoce el RNA con la consiguiente producción de INF- α , y se expresa en los cromosomas X, a diferencia del varón, que sólo tiene un cromosoma X.^{20,21}

Otras moléculas en la respuesta inmunitaria también se hiperexpresan en las mujeres. Mientras que en los adultos mayores presentan una respuesta inmunitaria por un proceso que se conoce como inmunosenescencia. Es precisamente un sistema inmunitario exhausto o con poca funcionalidad, lo que ha



fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, como la hidroxiclороquina, cloroquina, ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat tocilizumab, entre otros como posibles terapias para el tratamiento de COVID-19.^{30,31}

Tanto el SARS-CoV y SARS-CoV-2 utilizan el receptor de la ECA2 por siglas en inglés Angiotensin-Converting Enzyme 2, para entrar a las células. Las células que expresan ECA2 son los neumocitos tipo II, Esta proteína posee actividad carboxipeptidasa, y está involucrada en la regulación de la presión sanguínea y la función cardíaca, en pequeña porción se encuentra en los macrófagos/ monocitos pulmonares y en algunas otras células del sistema inmune, por lo que el SARS-CoV-2 se une a este receptor y comienza su replicación.³²

Los mecanismos de inmunidad innata o natural constituida por: barreras epiteliales o celular fagocitos (monocitos-macrófagos y leucocitos polimorfonucleares [PNM]), células agresoras naturales e inmunidad innata humoral (lisozima, complemento e interferones) que identificarán de manera primaria y en primera instancia el agente invasor y la inmunidad adquirida o específica, considerando la entrada por primera vez de un germen en el organismo se desarrolla una respuesta inmunitaria primaria, dicha respuesta se puede estructurar en tres etapas:

1. reconocimiento del antígeno,
2. periodo de latencia que dura varios días, en los que los linfocitos específicos amplifican su número (expansión clonal), a la vez que se diferencian en células efectoras,
3. respuesta efectora que consiste en: secreción de anticuerpos específicos, desarrollo de actividad citolítica específica, liberación de factores que activan las células fagocíticas y adquisición de memoria inmunitaria, mismos que se encuentran implicados en la patología causada por coronavirus SARS-CoV-2.³³

La respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa son necesarias para la eliminación viral, pero siempre bajo una regulación muy estricta, de lo contrario puede desencadenarse la inmunopatología asociada. Es de destacar que en pacientes con COVID-19 se observó un ascenso plasmático del nivel de citocinas y quimiocinas, incluidas IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL10, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), IP10, MCP-1, MIP-1 α , factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), IFN- γ y TNF- α . Esta liberación exacerbada de inmunomediadores, a su vez, recluta linfocitos, macrófagos y leucocitos al sitio de la infección, pudiendo explicar en parte el daño histológico observado en los pacientes con COVID-19 de condiciones más críticas.³⁴

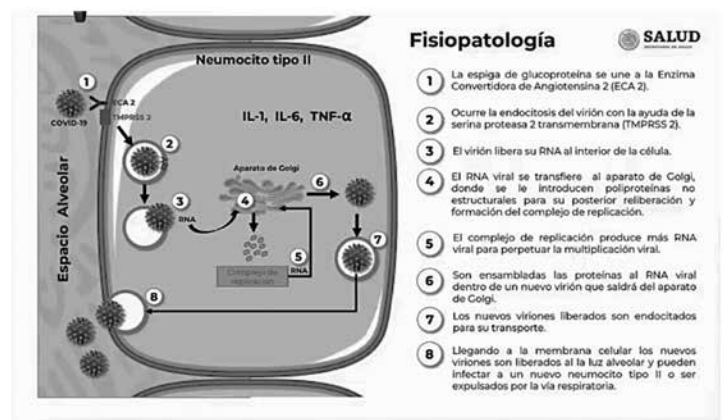


Imagen No. 4., fisiopatología del COVID-19 que se lleva a cabo en el neumocito tipo II. Fuente: Dr. Jorge Alcocer Varela. Secretario de Salud. Información conferencia de prensa diaria, 29 de abril de 2020.

Desde el punto de vista inmunológico nos preguntamos por qué Covid-19 en algunas personas es asintomático, mientras que en otras es letal, es una de las preguntas que todo el mundo se está haciendo a lo largo de la pandemia de Covid-19, el por qué del amplio espectro en la afección y en la gravedad con la que se presenta en algunos pacientes. Existe un gran debate sobre los factores implicados para explicarlo, hasta características genéticas en el receptor celular ACE2, que le permite al virus ingresar a la célula para replicarse, mencionando que en el caso de los niños, el receptor se encuentran en menor concentración que en el adulto. Es posible que la variación genética que hacen a las personas más vulnerables a la COVID-19 se encuentran en los genes vinculados al sistema inmune con una mayor susceptibilidad individual hasta patologías previas como la hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular crónica, accidentes cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, hepatopatía, enfermedad renal crónica, neoplasia, inmunosupresión (incluida farmacos esteroides o con agentes biológicos), diabetes, obesidad, tabaquismo. O será la carga viral con la que se infecta a cada individuo?³⁵

Una de las explicaciones que suscita un mayor interés por sus implicaciones terapéuticas, son los corticoides, reducen la estabilidad del ARNm para varios factores, como a IL-1 β , TNF- α , MCP-1 y la IL-6, o es la de una respuesta inmunológica excesiva, conocida como tormenta de citocinas, provocada por una desgranulación de mediadores proinflamatorios, citocinas como las interleucinas, interferón entre otros, que dan un daño orgánico excesivo que sobrepasaría la respuesta antiviral fisiológica normal del paciente.^{36,37}

Así, el riesgo de desarrollar cuadros potencialmente graves en algunos pacientes de mayor edad o con pluripatología previa podría estar relacionado con una menor capacidad para desarrollar respuestas humorales eficaces en la producción de anticuerpos, propiciando que la respuesta inespecífica desarrollada, origine un daño tisular durante más tiempo.³⁸



Contención de la cascada de inflamación

Como se ha comentado, los coronavirus infectan una amplia gama de huéspedes produciendo enfermedades con diferente espectro de gravedad.³⁹ La pandemia actual causada por el coronavirus SARS-COV2 (COVID-19) pone en peligro la vida y desafía a los mejores sistemas de salud del mundo.⁴⁰⁻⁴²

La propagación acelerada y los estragos en los pacientes llevaron a médicos/as a probar una variedad de tratamientos sin una secuencia bien establecida debido a la emergencia médica y la ignorancia sobre esta nueva e inesperada pandemia.⁴³ Como parte de las medidas higiénicas, se han seguido las estrategias de aislamiento y limpieza de refuerzo.⁴⁴ Con los datos epidemiológicos actuales, se sabe que se debe prestar especial atención y esfuerzos para proteger o reducir la transmisión en poblaciones susceptibles, incluidas las personas de edad avanzada o con comorbilidades;⁴⁵ la información para mujeres embarazadas aún no está clara.⁴⁶ La tasa de mortalidad se ha calculado en 2.2% (3) pero existen diferencias según el país afectado.⁴⁷

La cascada inflamatoria es la principal causa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19. A pesar de su importancia clínica, existe una falta de evidencia de terapias farmacológicas efectivas para manejar esta complicación agresiva. A continuación comentamos brevemente algunos fármacos con propiedades antiinflamatorias.

Talidomida

La talidomida, un derivado del ácido glutámico con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas, y MABp1, un anticuerpo monoclonal humano IgG1k natural contra IL-1 alfa, han mostrado los beneficios clínicos más destacados en la caquexia relacionada con el cáncer.⁴⁸

Pentoxifilina

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta el cAMP intracelular. Inicialmente introducido como agente reológico para su uso en claudicación intermitente debido a enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular isquémica, se ha demostrado que el derivado de metilxantina PTX posee varias propiedades antiinflamatorias que hacen de este medicamento un interesante complemento inmunomodulador para el tratamiento de pacientes sometidos a varias enfermedades. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica (ERC), la administración de PTX produjo una disminución del TNF- α en suero y orina, mientras que el Klotho en suero y orina aumentó significativamente. En las células tubulares renales, PTX previno la disminución en la expresión de Klotho inducida por citocinas inflamatorias o albúmina. PTX aumentó los niveles de Klotho en pacientes con diabetes con ERC etapas

3-4 y evitó la reducción de la expresión de Klotho in vitro. Este efecto beneficioso puede estar relacionado con la actividad antiinflamatoria y antialbuminúrica.⁴⁹

En la sepsis neonatal, PTX inhibe la inflamación mediada por el receptor Toll-like (TLR) al reducir la producción de citocinas inflamatorias de una manera dependiente de la concentración, principalmente TNF e IL-1 β intracelular con preservación relativa de IL-10 e IL-6.⁵⁰

Se ha demostrado que el PTX ejerce efectos antiinflamatorios en la lesión pulmonar aguda experimental. Sin embargo, los resultados en humanos son controvertidos. PTX exhibe sus efectos antiinflamatorios en la lesión pulmonar inducida por LPS a través de una vía dependiente de A2A. Estos resultados ayudarán a comprender mejor los datos conflictivos previos sobre PTX en la inflamación y dirigirán más estudios para considerar el papel predominante de A2A.⁵¹

En la cirugía cardíaca, como un inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, el PTX mejora la respuesta inflamatoria después de un estímulo séptico y reduce la disfunción orgánica después de la lesión por isquemia-reperfusión. Se ha demostrado que la aplicación perioperatoria de este medicamento puede mejorar la función postoperatoria de los órganos en riesgo, como los riñones y el hígado.⁵²

Sus propiedades hemorreológicas y su función como inhibidor de las citocinas inflamatorias, como el TNF- α , permitieron a los investigadores estudiar sus efectos en la isquemia orgánica y la reperfusión y el trasplante. Aunque este medicamento ha demostrado efectos beneficiosos, los mecanismos por los cuales el PTX ejerce un efecto protector no se comprenden completamente. PTX ha mostrado efectos positivos en la isquemia hepática y la lesión por reperfusión, y el mecanismo principal parece estar asociado con la inhibición de TNF- α .⁵³ En resumen, el uso de PTX podría ser un adyuvante para disminuir la cascada inflamatoria severa que causa la ruta irreversible hacia la muerte del paciente.

Tozilizumab

Dado que IL-6 juega un papel importante en el SRC, sirve como un posible mecanismo de tratamiento en pacientes severos. Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que tiene un efecto antagonista sobre el receptor de IL-6. Actualmente se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero también podría desempeñar un papel clave en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos con COVID-19.⁵⁴





Conclusión

Sabemos que ni el confinamiento ni la sana distancia pueden mantenerse indefinidamente. Conocemos también que necesitamos vacunas o fármacos para que este nuevo virus, SARS-CoV-2, no continúe contagiando. Sin embargo, en el mejor de los casos harán falta meses para desarrollar las vacunas o para alcanzar el número crítico de personas aliviadas que proporcione una inmunidad de grupo protectora para el resto de la sociedad. Sin un tratamiento o fármacos específicos y, sin una vacuna en el horizonte cercano, la única defensa que tiene nuestro organismo frente al nuevo coronavirus es el sistema inmunológico. Con las enfermedades nuevas, esta incertidumbre se despeja a medida que se adquieren nuevos conocimientos.

Referencias bibliográficas

- De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top. Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323:707-708.
- Taxonomy browser (Betacoronavirus)». The National Center for Biotechnology Information. United States National Library of Medicine. 2020. NCBI:txid2697049
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)». Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/>
- Dewald S, Burtram CF. Coronavirus envelope protein: current Knowledge. *Viral J*. 2018. 16: 69. PMID 31133031. doi:10.1186/s12985-019-1182-0.
- Tortorici M, Vesler A, Chapter D. Structural insights into coronavirus entry. *Advances in Virus Research*. Elsevier Inc. 2019.105: 93-116. doi:10.1016/bs.aivir.2019.08.002.
- Cui J, Li F, Zheng-Li S. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2020. 17: 181-192.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses, *Journal of Advanced Research*. 2020. 24: 91-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
- Hinojosa Juárez, A.C. Mendieta Zeron, H. Vargas Hernández J.A. Anaya López J.L. 2018. Los murciélagos, un reservorio de virus reemergentes para el hombre. *Inteligencia Epidemiológica*. 2018;2:45-50. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/98970/Murci%C3%A9lagos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol*. 2020. 18:215:108426. doi: 10.1016/j.clim.2020.108426. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311462/>
- Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:529-557.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92:418-423.
- Informe diario de coronavirus COVID-19 en México. Martes 19 de mayo 2020. Secretaría de Salud. Información Conferencia de prensa diaria, 19 de mayo de 2020. [Coronavirus.gob.mx](https://www.gob.mx/coronavirus)
- Numero de casos de SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=n%C3%BAmero+de+casos+de+coronavirus+en+el+mundo&oeq=n%C3%BAmero+de+casos+&aq=chrome.2.69i57j0l7.12395j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- Team EE. Note from the editors: novel coronavirus (2019-nCoV). *Eurosurveillance*. 31 Ene 2020. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2001231>
- National Geographic. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/7-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos_15353
- Fan Z, Wu G, Yue M, et al. 2019. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sci*. 225:39-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.059>
- Yan et al. 2020. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- Kamps BS, Hoffmann Ch. COVID Reference.com/es. Inmunología del SARS-CoV-2. Sociedad Americana de Investigación Clínica. 2020. 95-97. Disponible en: https://amedeo.com/CovidReference03_es.pdf
- Vollmer J, Tluk S, Schmitz C, Hamm S, Jurk M, Forsbach, A. et al. Immune stimulation mediated by autoantigens binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8. *J Exp Med*, 202 (2005), pp. 1575-1585 <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20051696>
- Amanat, F. Krammer, F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 Apr 14;52(4):583-589. PubMed: Disponible en: <https://pubmed.gov/32259480>.
- Qing E, Gallagher T. SARS Coronavirus Redux. *Trends Immunol* 2020;41(4):271-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.02.007>
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;19:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
- Channappanavar R. et al. 2017. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol*. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible en: <https://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-la-seth/1588-coagulacion-dimero-d-y-covid-19.html>
- Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC) disponible en: <https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/04/Si%CC%81ndrome-RITAC.pdf>.
- Chen et al. 2020. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 14;52(4):583-589. PubMed: Disponible en: <https://pubmed.gov/32259480>.
- Chen, G. Wu, D. Wei Guo, W. Cao, Y. Da Huang, D. et al. 2020. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus grave y moderada. 2019. *J Clin Invest*. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Huang, C. L. et al. The Lancet 20:30183-5 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
- Zhong J. Tang J. Ye C. Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30120-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30120-X/fulltext)
- Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020. PubMed: Disponible en: <https://pubmed.gov/32259477>.
- Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología (SEI). (2020). INFORMACION SOBRE COVID-19. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1521.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention: Resultados graves entre los pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19). 2020. 69: 343-346. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2externalicon>.
- Qing E, Gallagher T. SARS Coronavirus Redux. *Trends Immunol*. 2020;41(4):271-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.02.007>
- Kern J, Warnock L, Mc Cafferty J. The 3' untranslated region of IL-1b regulates protein production. *J Immunol*. 1997. 158:1187-93
- Anderson G. Interaction between corticosteroids and β -adrenergic agonists in asthma disease induction, progression, and exacerbation. *Am J. Respir Crit Care Med*. 2000. 161: S188-S196
- Abdulmir AS, Hafidh RR. The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID—19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children. *Electron J Gen Med*. 2020. 17(4):202. Disponible en: <https://doi.org/10.29333/ejgm/7850>
- Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccines*





- Immunother. 2020.1-7. Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/zh/publications/covid-19-an-emerging-coronavirus-infection-advances-and-prospects>
40. Kinross P, Suetens C, Gomes D J, Alexakis L, Wijermans A, Colzani E, et al. Rapidly increasing cumulative incidence of coronavirus disease (COVID-19) in the European Union/European Economic Area and the United Kingdom, 1 January to 15 March 2020. PMID: 32186277 PMCID: PMC7096777 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186277/>
 41. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest* [Internet]. marzo de 2020 [citado 20 de marzo de 2020];50(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>
 42. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;102433.
 43. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med.* 26 de febrero de 2020;9(3).
 44. Ng Y, Li Z, Chua YX, Chaw WL, Zhao Z, Er B, et al. Evaluation of the Effectiveness of Surveillance and Containment Measures for the First 100 Patients with COVID-19 in Singapore - January 2-February 29, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 20 de marzo de 2020;69(11):307-11.
 45. Applegate WB, Ouslander JG. COVID-19 Presents High Risk to Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 10 de marzo de 2020;
 46. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* abril de 2020;99(4):439-42.
 47. Sevillano Pires L, Andrino B, Llaneras K, Grasso D. El mapa del coronavirus: así crecen los casos día a día y país por país. 19 de marzo de 2020; Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2020/03/16/actualidad/1584360628_538486.html
 48. Prado BL, Qian Y. Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia. *Ann Palliat Med.* enero de 2019;8(1):67-79.
 49. Navarro-González JF, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Ferri C, Pérez-Delgado N, et al. Effects of Pentoxifylline on Soluble Klotho Concentrations and Renal Tubular Cell Expression in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1817-20.
 50. Speer EM, Dowling DJ, Ozog LS, Xu J, Yang J, Kennady G, et al. Pentoxifylline inhibits TLR- and inflammasome-mediated in vitro inflammatory cytokine production in human blood with greater efficacy and potency in newborns. *Pediatr Res.* mayo de 2017;81(5):806-16.
 51. Konrad FM, Neudeck G, Vollmer I, Ngamsri KC, Thiel M, Reutershan J. Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* septiembre de 2013;27(9):3524-35.
 52. Groesdonk HV, Heringlake M, Heinze H. [Anti-inflammatory effects of pentoxifylline: importance in cardiac surgery]. *Anaesthesist.* noviembre de 2009;58(11):1136-43.
 53. Genovés P, García D, Cejalvo D, Martín A, Zaragoza C, Toledo AH, et al. Pentoxifylline in liver ischemia and reperfusion. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* abril de 2014;27(2):114-24.
 54. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol.* 2020 Apr 21;127:104380. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380.

